VIA MEDICA

PRACA KAZUISTYCZNA

Forum Dermatologicum
2017, tom 3, nr 1, 12–15

ISSN 2450–579X

Interdyscyplinarne aspekty zespołu Wernera — opis przypadku

Interdisciplinary aspect of Werner syndrome — a case study

Magdalena Świstak[1], Julia Nowowiejska[1], Anna Baran[2], Iwona Flisiak[2]

[1]*Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku*
[2]*Klinika Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku*

STRESZCZENIE

Przedstawiono przypadek 40-letniego pacjenta z wywiadem dotyczącym zespołu Wernera, którego przyjęto do Kliniki Dermatologii z powodu nawracających zmian o charakterze wyprysku podudzi i stóp. W wywiadzie stwierdzono liczne schorzenia internistyczne, chrypkę oraz przedwczesne łysienie. W obrębie skóry podudzi były widoczne zmiany rumieniowe i troficzne. Zaobserwowano także inne manifestacje skórne typowe dla zespołu przedwczesnego starzenia — uogólnioną atrofię skóry, zaniki tkanki podskórnej i mięśni, przykurcze w stawach łokciowych i biodrowych oraz ptasi wygląd twarzy. W wyniku zastosowanego leczenia uzyskano częściową poprawę kliniczną.

Forum Derm. 2017; 3: 1, 12–15

Słowa kluczowe: progeria, przedwczesne starzenie, wyprysk podudzi

ABSTRACT

The paper presents a case of 40-year-old patient with a history on the Werner syndrome who was admitted to the Department of Dermatology due to recurrent eczema on lower legs and feet. The patient's medical history revealed numerous internal diseases, hoarseness and premature hair loss. Physical examination showed visible erythema and trophic changes on the skin of the lower legs. There were also other skin manifestations typical for the premature aging syndrome — a generalized atrophy of the skin, subcutaneous tissue atrophy, muscle contractures in the elbows and hips and bird-like facial appearance. The treatment applied resulted in partial clinical improvement.
Forum Derm. 2017; 3: 1, 12–15

Key words: progeria, premature aging, lower leg eczema

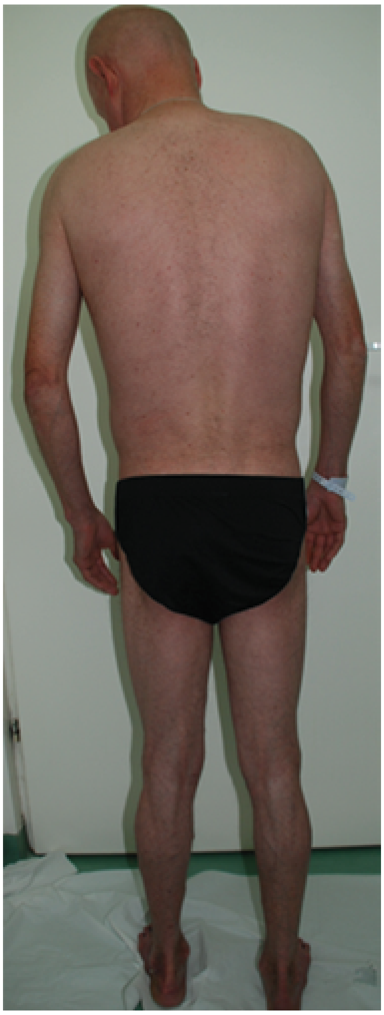
OPIS PRZYPADKU

Mężczyzna w wieku 40 lat, z rozpoznanym i potwierdzonym genetycznie 2 lata temu zespołem Wernera, został przyjęty do Kliniki Dermatologii z powodu nawracających od ponad 20 lat zmian o charakterze wyprysku w obrębie podudzi i stóp, niepoddających się leczeniu ambulatoryjnemu. W przeszłości wygląd zmian sugerował twardzinę, co wykluczono na podstawie badania histopatologicznego. W badaniu podmiotowym stwierdzono liczne schorzenia ogólnoustrojowe w przebiegu zespołu przedwczesnego starzenia. W dzieciństwie pacjent chorował na padaczkę, w 19. roku życia był hospitalizowany na oddziale neuropsychiatrycznym z rozpoznaniem encefalopatii pod postacią upośledzenia umysłowego w stopniu umiarkowanym. W 17. roku życia wystąpiły u pacjenta chrypka i przedwczesne siwienie, 3 lata później — łysienie. W 27. roku życia rozpoznano cukrzycę typu 1, w późniejszym czasie obserwowano jej powikłania — polineuropatię i nefropatię cukrzycową. Przed 30. rokiem życia zdiagnozowano u chorego nadciśnienie tętnicze i hiperlipidemię, przewlekłą niewydolność głośni, miopatię, skoliozę kręgosłupa w odcinku piersiowo-lędźwiowym oraz zaćmę obuoczną, z powodu której był później operowany.

Adres do korespondencji:
Magdalena Świstak, Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, ul. Żurawia 14, 15–540 Białystok, e-mail: swistak.magdalena@gmail.com



Rycina 1. Zmiany rumieniowe i troficzne w obrębie skóry stóp i podudzi



Rycina 2. Zaniki mięśniowe w obrębie kończyn górnych i dolnych



Rycina 3. Dziobaty nos, zapadnięte policzki i zwężona czerwień wargowa dające obraz ptasiej twarzy

W kolejnych latach rozpoznano wole guzowate tarczycy, zapalenie błony śluzowej żołądka, przewlekłe zapalenie wątroby i jej stłuszczenie oraz stwierdzono obecność oponiaka w tomografii komputerowej głowy. W wieku 38 lat pacjent został skierowany przez lekarza rodzinnego do poradni genetycznej. Na podstawie analizy wywiadu chorobowego, cech fenotypowych, objawów klinicznych i badania molekularnego DNA rozpoznano zespół Wernera. W rodzinie pacjenta potwierdzono zespół przedwczesnego starzenia u jednego z czterech rodzonych braci. Pacjent pozostawał pod wielospecjalistyczną opieką lekarską, w tym dermatologiczną z powodu zmian wypryskowych podudzi. Wykonane przed ośmioma laty testy naskórkowe były ujemne. Chory był leczony ambulatoryjnie za pomocą maści glikokortykosteroidowych i emolientów z okresową poprawą.

Przy przyjęciu do Kliniki Dermatologii stwierdzono zmiany rumieniowe i troficzne w obrębie skóry dystalnych części obu podudzi. Na bocznej powierzchni stopy lewej były obecne żółtawe strupy z niewielkim sączeniem (ryc. 1). Ponadto zaobserwowano uogólnioną atrofię skóry oraz zaniki tkanki podskórnej i mięśni, szczególnie nasilone w obrębie kończyn górnych i dolnych (ryc. 2), przykurcze w obrębie stawów łokciowych i biodrowych oraz przykurcz ścięgien Achillesa. W badaniu przedmiotowym zaobserwowano niski wzrost pacjenta, zachrypnięty, wysoki głos, ubogą mimikę oraz dziobaty nos i zapadnięte policzki, nadające twarzy pacjenta charakterystyczny „ptasi" wygląd (ryc. 3).

W badaniach laboratoryjnych z odchyleń od stanu prawidłowego obserwowano nieznacznie zwiększone stężenie białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) oraz triglicerydów. W wymazie z nadżerki stwierdzono *Staphylococcus aureus* wrażliwy na metycylinę (MSSA, *methicillin-sensitive Staphylococcus aureus*). W leczeniu systemowym chorób internistycznych pacjent otrzymywał insulinoterapię, doustne leki przeciwcukrzycowe, hipotensyjne, hipolipemizujące oraz przeciwpłytkowe. W leczeniu dermatologicznym zastosowano doustnie amoksycylinę z kwasem klawulanowym zgodnie z antybiogramem i cetyryzynę, natomiast w leczeniu miejscowym — betametazon z gentamycyną, preparat z solą srebrową sulfatiazolu i maść witaminową. W wyniku zastosowanej

terapii uzyskano częściową poprawę zmian skórnych. Pacjenta wypisano z kliniki z zaleceniem powtórzenia testów naskórkowych i dalszego leczenia w warunkach ambulatoryjnych.

OMÓWIENIE

Zespół Wernera (OMIM #277700) jest rzadkim schorzeniem uwarunkowanym genetycznie, należącym do tak zwanych zespołów przedwczesnego starzenia się. Częstość występowania szacuje się na 1/1 000 000 mieszkańców. Przyczyną choroby jest mutacja genu WRN na chromosomie 8p12-p11.2, co skutkuje defektami mechanizmu replikacji, transkrypcji i naprawy DNA. Jest ona dziedziczona autosomalnie recesywnie [1–3].

Charakterystyczne cechy kliniczne zespołu wiążą się z występowaniem objawów przedwczesnego starzenia. Pojawiają się po pierwszej dekadzie życia, zwykle w okresie dojrzewania, co pozwala na różnicowanie zespołu Wernera z innymi zespołami przedwczesnego starzenia, w których objawy występują wcześniej [2, 4].

W zespole Wernera często jako pierwsze zostają rozpoznane zmiany skórne. Typowo obserwuje się ogniska stwardnienia i ścieńczenia skóry z towarzyszącym zanikiem tkanki podskórnej, zaburzeniami pigmentacji, najczęściej w obrębie podudzi i stóp. Z tego powodu niejednokrotnie u pacjentów podejrzewa się twardzinę. Charakterystycznym objawem w przebiegu zespołów przedwczesnego starzenia jest poikilodermia, która obejmuje współwystępowanie m.in. teleangiektazji, siatkowatej hiperpigmentacji z ogniskami hipopigmentacji. Przyczyny powodujące powstawanie tych wielopostaciowych zmian skórnych dzieli się na dwie główne grupy — dziedziczne i wrodzone oraz nabyte. Poikilodermia może być pierwszym i długo jedynym, szczególnie we wczesnym okresie życia, objawem klinicznym wielu chorób dziedzicznych, w tym zespołu Wernera. Rozpoznanie poikilodermii może być niezwykle pomocne w dalszej diagnostyce, nie tylko dermatologicznej [5].

Występują także ogniska hiperkeratozy, zwykle ponad wyniosłościami kostnymi (stawy kolanowe, stopy, ręce) oraz trudno gojące się owrzodzenia w okolicy kostek [1]. Wcześnie pojawiają się zmarszczki starcze na skórze twarzy, występuje przedwczesne siwienie oraz utrata włosów [2]. W wyglądzie zewnętrznym pacjenta uwagę zwraca przede wszystkim charakterystyczny „ptasi" wygląd twarzy, a także zwykle niski wzrost i szczupłe kończyny [1, 6]. U opisywanego pacjenta zaobserwowano wszystkie wyżej wymienione zmiany skórne charakterystyczne dla zespołu Wernera, z wyjątkiem owrzodzeń. Do charakterystycznych objawów zespołu Wernera należy chrypka, pojawiająca się przed 20. rokiem życia, oraz zaćma obuoczna, pojawiająca się przed 30. rokiem życia [4]. Przedstawiony pacjent również miał powyższe schorzenia.

U chorych bardzo często diagnozuje się różne choroby endokrynologiczne, przede wszystkim cukrzycę, hipogonadyzm, ginekomastię u mężczyzn, zaburzenia miesiączkowania i przedwczesne wygaśnięcie funkcji jajników u kobiet, bezpłodność oraz impotencję. Stwierdza się także nieprawidłowy metabolizm wapnia, co skutkuje występowaniem osteoporozy czy zwapnień w tkankach miękkich. Występują deformacje kości i stawów. U pacjentów obserwuje się uogólnioną miażdżycę, co przyczynia się do zwiększonego ryzyka wystąpienia choroby niedokrwiennej mięśnia sercowego [1]. Niektóre schorzenia przebiegają w odmienny sposób niż w naturalnym procesie starzenia, przykładem jest osteoporoza, która rzadziej dotyczy kręgosłupa, a częściej kości długich [1].

Tabela 1. Objawy główne i dodatkowe zespołu Wernera. Zmodyfikowano wg [8]

Główne objawy	Dodatkowe objawy
Przedwczesne siwienie, ścieńczenie włosów głowy, łysienie Obustronna zaćma Zmiany skórne Niski wzrost	Szczupłe kończyny „Ptasi" wygląd twarzy, zaostrzone rysy Osteoporoza Zmiana barwy głosu Hipogonadyzm Cukrzyca typu 2 Zwapnienia w tkankach miękkich Nowotwory Miażdżyca

Pomimo wielu objawów przedwczesnego starzenia obejmujących większość narządów i układów, nie stwierdza się tendencji do występowania otępienia starczego czy choroby Alzheimera. Objawy neurologiczne sprowadzają się do zaburzeń czucia, miopatii i osłabienia siły mięśniowej, obserwuje się także zmiany naczyniowe w obrębie mózgowia, najprawdopodobniej w związku z miażdżycą [1]. U pacjentów występuje większe ryzyko nowotworów, najczęściej tarczycy, czerniaka, oponiaków, mięsaków tkanek miękkich, białaczek oraz mięsaka kościopochodnego. Często są to bardzo rzadko występujące postaci wyżej wymienionych nowotworów, co dotyczy w szczególności czerniaka. U pacjentów z zespołem Wernera występował głównie czerniak akralny, czerniak łożyska paznokcia oraz błon śluzowych [7].

Do celów diagnostycznych wyróżniono główne oraz dodatkowe objawy zespołu Wernera (tab. 1). Do głównych objawów zespołu należą: przedwczesne siwienie, ścieńczenie włosów głowy i łysienie (występuje u 100% pacjentów), obustronna zaćma (u 99%), charakterystyczne zmiany skórne (u 96%) oraz niski wzrost (u 95%), z czego blisko 91% chorych prezentuje wszystkie cztery wyżej wymienione objawy [4, 8]. W diagnostyce zespołu Wernera podstawowe znaczenie ma stwierdzenie charakterystycznych objawów klinicznych. Rozpoznanie takie można postawić u chorego, u którego występują cztery główne objawy zespołu oraz dwa dodatkowe — wówczas jest to rozpoznanie pewne lub trzy główne i dwa dodatkowe — wówczas jest to rozpozna-

nie prawdopodobne. Dla potwierdzenia diagnozy konieczne jest wykonanie badań genetycznych.

W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić między innymi atypowy zespół Wernera, zespół MDP/MDPL (*Mandibular hypoplasia, Deafness, Progeroid features and Lypodystrofy syndrome*; hipoplazja żuchwy, głuchota, cechy progeroidalne, lipodystrofia), lipodystrofię żuchwowo-dystalnokończynową [zespół Dunningana, MAD (*Mandibuloacral Dysplasia associated lipodystrophy*)] czy zespół progerii Hutchinsona-Gilforda (HGPS, *Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome*) [4]. U prezentowanego pacjenta stwierdzono wszystkie cztery duże kryteria zespołu Wernera (przedwczesne łysienie i siwienie, obustronną zaćmę, charakterystyczne zmiany skórne oraz niski wzrost) oraz trzy kryteria dodatkowe (szczupłe kończyny, ptasi wygląd twarzy oraz zmianę barwy głosu).

Wyniki badań laboratoryjnych nie mają zastosowania w diagnozie choroby, jednakże wykazanie pewnych zaburzeń może naprowadzić na podejrzenie rozpoznania. U pacjentów często obserwuje się hiperglikemię wynikającą z cukrzycy, a także hiperlipidemię, dlatego zaleca się oznaczanie wyżej wymienionych parametrów u pacjentów z zespołem Wernera przynajmniej raz do roku. Czasami można zaobserwować podwyższone stężenie kwasu hialuronowego w moczu [1, 4]. Pomocne może być zlecanie badań radiologicznych, które wykazują wcześniej wspomniane patologie układu kostno-stawowego, badanie elektromiograficzne czy badanie elektro- i echokardiograficzne obrazujące nieprawidłowości w mięśniu sercowym [1, 4, 6].

Przyczynowe leczenie zespołu Wernera nie jest możliwe. Stosuje się jedynie leczenie objawowe, dobrane indywidualnie dla każdego pacjenta, w zależności od schorzeń współistniejących [1]. Zaleca się terapię cukrzycy, z normalizacją glikemii (obserwuje się doniesienia o skuteczności pioglitazonu) oraz leczenie zaburzeń gospodarki lipidowej, co ma kluczowe znaczenia dla zapobiegania poważnym powikłaniom sercowo-naczyniowym. Konieczne jest leczenie manifestacji dermatologicznych, a także unikanie sytuacji mogących spowodować uszkodzenia skóry. Zaleca się modyfikację stylu życia w postaci kontroli masy ciała, wykonywania ćwiczeń fizycznych i unikania palenia tytoniu [4].

Istnieje doniesienie o skuteczności terapii epigenetycznej w liniach komórkowych pochodzących od pacjentów z mutacją nonsensowną polegającą na przedwczesnym wystąpieniu kodonu stop w genie WNR. Po zastosowaniu leku Translarna (ataluren) oraz aminoglikozydów zaobserwowano przywrócenie produkcji funkcjonalnego transkryptu genu WNR o pełnej długości. Skuteczność takiego leczenia potwierdzono w badaniach klinicznych dotyczących mutacji o takim samym mechanizmie występujących w dystrofii mięśniowej Duchenne'a [9]. Leczenie takie nie jest jednak dostępne dla pacjentów, a ewentualne korzyści mogłyby być obserwowane jedynie w przypadku pacjentów z mutacją nonsensowną.

Rokowanie w zespole Wernera jest niekorzystne u większości pacjentów na skutek licznych powikłań, zwłaszcza nowotworów i zawału serca, śmierć następuje między 4. a 6. dekadą życia [1, 4]. Niezbędna jest więc wielospecjalistyczna opieka nad pacjentem z zespołem przedwczesnego starzenia się w celu profilaktyki, wczesnego wykrywania i leczenia schorzeń ogólnoustrojowych oraz wydłużenia życia pacjentów.

PIŚMIENNICTWO

1. Reich A, Heisig M, Baran E. Zespół Wernera - zespół przedwczesnego starzenia imitujący twardzinę ograniczoną. Post Dermatol Alergol 2010; 27. ; 6: 490–494.
2. Nedoszytko B. Genetycznie uwarunkowane zespoły chorobowe związane z przedwczesnym starzeniem. Post Dermatol Alergol 2010; 27. ; 4: 282–290.
3. Yu CE, Oshima J, Fu YH, et al. Positional cloning of the Werner's syndrome gene. Science. 1996; 272(5259): 258–262, indexed in Pubmed: 8602509.
4. Oshima J. Werner Syndrome. Chromosomal Instability and Aging. 2009, doi: 10.1201/9780203911709.pt2.
5. Lipsker D. What Is Poikiloderma? Dermatology. 2003; 207(3): 243–245, doi: 10.1159/000073082.
6. Handargal N, Muralidharan J, Sharma PP, et al. Adult Progeria: Werner Syndrome. J Assoc Physicians India. 2016; 64(4): 93–94, indexed in Pubmed: 27734655.
7. Lauper JM, Krause A, Vaughan TL, et al. Spectrum and risk of neoplasia in Werner syndrome: a systematic review. PLoS One. 2013; 8(4): e59709, doi: 10.1371/journal.pone.0059709, indexed in Pubmed: 23573208.
8. Huang S, Lee L, Hanson NB, et al. The spectrum of WRN mutations in Werner syndrome patients. Hum Mutat. 2006; 27(6): 558–567, doi: 10.1002/humu.20337, indexed in Pubmed: 16673358.
9. Agrelo R, Sutz MA, Setien F, et al. A novel Werner Syndrome mutation: pharmacological treatment by read-through of nonsense mutations and epigenetic therapies. Epigenetics. 2015; 10(4): 329–341, doi: 10.1080/15592294.2015.1027853, indexed in Pubmed: 25830902.